# miRNAs对热应激畜禽调控的分子机制

郭 江[1,2,3] 高胜涛[2,3] 权素玉[2,3] 南雪梅[2,3] 卜登攀[2,3,4*]

（1.湖南农业大学动物科学技术学院，长沙 410128；2.中国农业科学院北京畜牧兽医研究所，动物营养国家重点实验室，北京 100193；3.中国农业科学院与世界农用林业中心农用林业与可持续畜牧业联合实验室，北京 100193；4.东北农业大学食品安全与营养协同创新中心，哈尔滨 150030）

**摘　要：**热应激改变动物行为和生理机能，miRNAs作为22个核苷酸左右的非编码RNA，在转录后水平通过抑制靶基因参与机体的热应激调控。本文就 miRNAs 对热应激细胞生长、凋亡以及对热应激畜禽免疫、抗应激、器官损伤、生长性能和繁殖性能等方面所起作用及其机制进行综述。

**关键词：**miRNAs；热应激；畜禽；调控

中图分类号：S811.3　 文献标识码：　　 文章编号：

随着全球气候变暖，热应激对畜牧业的影响越来越严重。而我国幅员辽阔，每年夏季大片区域受热应激影响，导致畜禽代谢紊乱、生产性能和繁殖性能降低，造成严重的经济损失[1-2]。热应激反应是动物机体一种自我保护机制，相关基因和蛋白质表达发生改变。而miRNAs 作为一种转录后水平的调控因子，在哺乳动物基因的转录水平中只有 1%~5%被编码，却调控超过 60%的基因[3-5]。越来越多研究结果表明，miRNAs 在畜禽抵御热应激方面发挥重要作用，如调控热休克蛋白（HSP）、氧化还原基因、免疫基因、细胞凋亡基因和相关代谢基因等[6-7]。本文旨在对近些年热应激条件下相关 miRNAs 的研究进行综述，以期为畜禽热应激研究提供帮助。

## 1 miRNAs形成的分子机制

miRNAs 作为一种转录后水平调控的非编码 RNA，对动物机体调控起到重要作用[8]。通过线虫胚胎发育时间控制缺陷型遗传筛选试验发现最早 miRNAs 家族成员 lin-4[9-10]，从此 miRNAs 受到广泛关注。成熟 miRNAs 形成过程包含以下几个步骤：miRNAs 基因转录后形成长链的原 miRNA(pri-miRNA)，pri-miRNA 经 Doarsha 酶切，形成前体 miRNA(pre-miRNA)，由 Exportin-5 蛋白质转运至细胞质，经 Dicer 酶切而形成成熟 miRNAs[11]。miRNAs 通过复合物 RNA 诱导沉默复合体(RISC)调控基因的表达：mRNA 剪切和翻译抑制

收稿日期：2015-10-13

基金项目：国家自然科学基金（31372341）；十二五国家科技支撑计划（2012BAD12B02-05）；动物营养学国家重点实验室自主课题（2004DA125184G1103）

作者简介：郭　江（1986-），男，福建三明人，博士研究生，研究方向为动物生理学。E-mail: zhouhui163521@163.com

*通信作者：卜登攀，研究员，硕士生导师，E-mail: budengpan@126.com

[12-13]。在这个过程中，miRNAs 可能有多个靶基因，靶基因也可能受多个 miRNAs 调控[14]。

## 2 miRNAs 对热应激畜禽调控的分子机制

### 2.1 对热应激细胞生长和凋亡的调控

细胞暴露在高温环境会受到损伤，细胞内 DNA、RNA 和蛋白质被抑制[15]。体外培养的细胞在热应激条件下生长停滞，并诱发其凋亡[16]。热应激诱导奶牛乳腺上皮细胞，先是热应答、DNA 修复和蛋白质修复有关基因上调，之后凋亡相关基因上调[17]。miRNAs 作为单链非编码小分子，调控细胞增殖、分化和凋亡[8]。miR-17-5p 作用于自噬相关基因（*ULK*1），抑制细胞自噬的发生[18]。miR-71 直接作用于 *pdk*-1 和 *cdc*-25.1，影响 DNA 损伤修复信号通路[19]。Wilmink 等[20]观察高温诱导表皮成纤维细胞应激反应时发现，有 83 个 miRNAs 表达量下调和 40 个 miRNAs 表达量上调，靶基因分析发现差异表达的 miR-138、miR-196a 与 HSP 家族 *HSPA4L* 和 *HSPH*1 有关；热应激条件下有 3 类 miRNAs 进行调控，在大部分应激表达 miRNAs，如 miR125b、miR-222、miR-22 和 let-7c；只在高温诱导下表达 miRNAs，如 miR-452、miR-382 和 miR-378；和在应激条件下表达下调的 miRNAs。高温抑制 miRNA-24 的表达，降低奶牛乳腺上皮细胞凋亡发生率，促进细胞的生长发育[21]。热应激刺激 *CYP2e* 基因生产大量活性氧自由基[22]，造成细胞内限速酶肌肉磷酸果糖激酶(*PFKm*)表达量上升，糖酵解加快，乳酸浓度升高；长期应激会使乳酸在细胞内堆积，导致微环境的酸中毒，使细胞凋亡。而 miR-320a 靶向调控 *PFKm*，抑制糖酵解[23]。

热应激能影响细胞内 *HSP* 表达，进行急性稳态反应，如 HSP 和相关基因表达改变[15]。有研究发现 *HSP*70 和 *HSP*90 与 *Ago*2（RISC 重要组成部分，对 miRNAs 修饰作用）有关，可能 HSP 还参与 miRNA 的基因沉默[24]。但 Fukuoka 等[25]发现 miRNAs 的表达水平不变情况下，热应激能使基因沉默活性加强；*HSP*90 对 miRNAs 基因沉默没有作用，*HSP*1 也不参与 miRNAs 介导的基因沉默；认为内源 miRNAs 基因沉默在抑制热变性蛋白可能只起辅助的作用。

### 2.2 对热应激畜禽免疫和抗应激的调控

热应激反应是机体通过启动自身防御体系，以避免机体损伤的一种非特异性防御反应，但强度过大、时间过长，机体出现病理、器官衰竭甚至死亡[26]。研究发现热应激促使泛素-蛋白酶体通路表达上调，清除严重受损蛋白质[27]；机体下丘脑-垂体-肾上腺素轴活性加强，加强机体抗应激能力。Zheng 等[28]研究热应激奶牛血液中 miRNAs 表达谱发现，有 7 个 miRNAs 涉及应激和免疫有关；其中表达上调 miR-19a 和 miR-19b 通过对靶基因 *HSP* 家族调控，参与热应激调节。在急性应激下大鼠循环血中 HSP72 浓度上调和 miR-142-5P、miR-203 下调[29]。miR-142-5P 通过调控白细胞介素（IL）-6 受体进行免疫反应；miR-203 能抑制细胞因子信号传导抑制蛋白-3（*SOCS*3），进而调控促炎症的细胞因子[30]。蔡明成等[31]研究热应激对红安格斯母牛外周血 miRNAs 的影响发现有 118 个 miRNAs 表达上调，

197 个 miRNAs 表达下调；将表达量显著上调和下调的 10 个 miRNAs 进行靶基因预测发现，miRNAs 表达上调的靶基因主要参与细胞增殖、凋亡的调节，miRNAs 表达下调的靶基因主要参与机体免疫功能的调节。其中，miR-98 靶向调控 *IL*-6 基因的表达[32]，miR-31 靶向调控核转录因子 kappa B(*NF-pa*)诱导激酶(*NIK*)的表达，调节炎症反应[33]。以上研究表明，在热应激条件下畜禽可通过 miRNAs 调控靶基因表达，参与机体免疫和抗应激反应。

2.3 对热应激畜禽器官损伤的调控

2.3.1 肠道

热应激畜禽肠道缺血缺氧，造成肠道黏膜损伤[22]。miRNAs 在此过程发挥重要作用。McKenna 等[34]对小鼠空肠组织黏膜层采用高通量测序，检测到 1 094 个成熟 miRNAs，其中有 65 个是小肠黏膜特异性表达的 miRNAs；当 Dicer1 酶(miRNAs 合成酶)基因缺失，小鼠肠上皮组织紊乱，肠屏障功能受损，发生炎症反应。Yu 等[7]研究热应激引起大鼠小肠损伤发现，有 18 个 miRNAs（含 miR-34a、miR-34b、miR-140、miR-375、miR-500）的表达量上调和 11 个 miRNAs（含 miR-31）的表达量下调。miR-500 能靶向已糖激酶 2（hexokinase 2，*HK*2）mRNA 的 3′ UTR 区域，通过降低 HK2 的活性，抑制小肠葡萄糖的吸收[35]。miR-375 作用于 IL-13，调控 T 细胞 2 中促上皮细胞因子胸腺基质淋巴细胞生成素(*TSLP*)的表达，使抵抗素样分子家族 β（*RELM*β）表达降低，使肠道黏膜免疫力缺失[36]。miR-34a、miR-34b 可靶向作用于凋亡基因（*p*53），调控 DNA 损伤修复、细胞周期阻滞、细胞凋亡[37]。miR-140 调节机体的炎症反应[38]。miR-31 在炎症反应时表达量下调，与细胞生长、死亡和细胞通信的相关基因有关[39]。

热应激能导致肠道脂多糖（LPS）显著上升和肠黏膜屏障受损，LPS 进入肝脏却无法全部被消除，进而进入循环系统，进行全身炎症反应[40-41]。LPS 会通过 *NF-κB* 信号通路激活肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和 IL-6，通过 *SOCS*3 导致肝脏胰岛素耐受和产生高胰岛素血症，胰岛素信号通路与炎症因子的信号传导存在交叉作用[42-43]。当 LPS 刺激时，*IL*-6 分泌和 miR-181b 表达呈负相关[44]。肠道黏膜的 miR-146a 表达量上调，通过抑制 Toll 样受体(TLR)信号通路中 IL-1 受体相关激酶 1（*IRAK*1），保护肠道免受损伤[45]。miR-140 作为细胞因子信号抑制蛋白 3（*SOCS*3）的作用靶标，调控 LPS 引起炎症反应[46]。总之，在热应激条件下肠道产生大量的 LPS，通过 TLR 和 NF-κB 信号通路刺激促炎症因子的释放，引起炎症反应；而 miRNAs 通过调控 TLR 和 NF-κB 信号通路上相关基因，保护肠道健康。

2.3.2 肝脏

热应激容易导致肝脏氧化损伤。而肝脏中谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、过氧化氢酶（CAT）和超氧化物歧化酶（SOD）能清除氧自由基，减小热应激对肝脏氧化损伤[47]。miR-214 靶向作用谷胱甘肽 S-转移酶（MGST1），调节抗氧化能力[47]。另外，肝细胞中线粒体是呼吸链氧自由基的主要产生部位，miR-93 和 miR-214 靶向调控肝脏细胞色素 c 复合物（UQCRC1），起保护肝功能的作用[48-49]。

2.4 对热应激畜禽生产性能的调控

在热应激条件下，畜禽增加排汗、加快心跳和呼吸频率来维持机体的稳态，但影响畜禽的生产性能[50]。如热应激奶牛采食量下降，营养物质摄入量不足，引起奶牛能量负平衡，导致产奶量降低[51]。Baumgard 等[51]报道热应激奶牛出现能量负平衡，将葡萄糖优先在组织中进行代谢利用而非泌乳。miR-143 通过抑制胰岛素及下游因子蛋白激酶 B(AKT)的活性，调控葡萄糖的稳态[53]。Fatima 等[54]采用基因芯片技术检测能量负平衡状态奶牛肝脏 miRNAs 表达时发现，有 miR-17-5p、miR-31、miR-140、miR-1281 和 miR-2885 这 5 个 miRNAs 表达上调，其中 miR-31 的靶基因肝细胞核因子 3-γ(HNF3-γ)和转录因子(TF)涉及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)表达调控，与葡萄糖代谢的稳态有关。营养缺乏时，miR-80 表达量下调，直接靶向 CRBE-1 和调控胰岛素信号通路调节机体能量代谢[55]。由此可见，热应激畜禽可通过 miRNAs 作用调控机体能量代谢，进而影响采食量。

热应激影响畜禽产品的质量。热应激降低牛奶中乳蛋白和酪蛋白浓度，产生"热应激乳蛋白降低征"[[56-58]。张凡建等[59]发现不同热应激程度对牛奶品质的影响也不同；中度热应激奶牛乳蛋白率极显著低于轻度热应激，而重度热应激奶牛乳脂率显著低于轻度热应激。miR-199a-3p 能通过调控 AKT/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路来调控蛋白的合成[60]。miR-15a 靶向作用于生长激素受体，能抑制乳腺上皮细胞增殖和酪蛋白的分泌[61]。miR-200a 靶向作用于乳脂合成关键基因信号转导和转录活化蛋白 4(*STAT*4)，调控乳脂合成[62]。miR-142-3P 靶向作用于催乳素受体，可调控乳腺上皮细胞酪蛋白和甘油三酯的分泌[63]。热应激降低畜禽骨骼肌中脂肪含量，提高腹部脂肪含量，引起肌肉组织中不饱和脂肪酸氧化，产生异味，降低肉品质[64]。miR-130 能靶向调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(*PPARγ*)，调节脂肪细胞分化和脂肪沉积[65]。miR-27b 通过靶向作用于脂蛋白脂肪酶(*LPL*)基因和调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Wnt 等信号通路抑制肉牛肌内脂肪的沉积[66]。

2.5 对热应激家畜繁殖性能的调控

热应激影响畜禽精子活力，降低受胎率，导致胚胎早亡和增加流产率[67]。Ji 等[68]研究高温和氧化应激能降低精子的 miR-15 表达量，并通过靶向结合 *HSPA1B* 的 3′ UTR 区域，减小应激对精子产生的损伤。研究发现 miRNAs 对机体繁殖发育起到重要作用，从单细胞分裂增殖形成 4-细胞期时，miRNAs 经历先减少后增加的过程；其中 miR-290 家簇上调 15 倍，通过抑制靶基因 Dickkopf 相关蛋白 1（*Dkk*-1）激活 Wnt 信号通路，为机体的胚胎形成、发育和干细胞分化发挥重要作用[69-70]。Nehammer 等[71]研究发现热应激影响产蛋率；与野生型相比，miR-80 突变型秀丽隐杆线虫的产蛋率 28 ℃时显著降低，而 miR-71、miR-80 和 miR-239 突变型秀丽隐杆线虫在 30 ℃时几乎不产蛋；并认为在高温下，miRNAs 基因缺失型秀丽隐杆线虫减少产蛋原因可能是特性 miRNAs 损伤可以使性腺变得敏感或者缺失特异性 miRNAs 的胚胎在高温下无法生存。上述研究证实，畜禽可通过 miRNAs 作用缓解热应激对繁殖性能的损害。

**3 小 结**

miRNAs 作为一种转录后调控机制，在热应激条件 miRNAs 在细胞生长、凋亡，机体免疫和抗应激反应、生长性能和繁殖性能等多方面发挥重要的调控作用。因此，探讨 miRNAs 在热应激条件下对机体调控作用，差异表达 miRNAs、miRNAs 家族的协调作用及其靶基因的调控网络或信号通路，有助于利用热应激分子特征研究，缓解热应激对机体造成损伤。

**参考文献：**


[1]黄茹华,张巧娥,苏嘉羽,等.宁夏地区不同季节牛乳成分的比较[J].黑龙江畜牧兽医:科技版,2013(12):77–79.

[2]宋代军,何钦,姚焰础.热应激对不同泌乳阶段奶牛生产性能和血清激素浓度的影响[J].动物营养学报,2013,25(10):2294–2302.

[3] FRIEDMAN J R,KAESTNER K H.Thefoxafamily of transcription factors in development and metabolism[J].Cellular and Molecular Life Sciences CMLS,2006,63(19/20):2317–2328.

[4] FRIEDMAN R C,FARH K K H,BURGE C B,et al.Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J].Genome Research,2009,19(1):92–105.

[5] SUN W,LI Y S J,HUANG H D,et al.MicroRNA:a master regulator of cellular processes for bioengineering systems[J].Annual Review of Biomedical Engineering,2010,12:1–27.

[6] YU J,YIN P,LIU F,et al.Effect of heat stress on the porcine small intestine:a morphological and gene expression study[J].Comparative Biochemistry and Physiology-Part A:Molecular and Integrative Physiology,2010,156(1):199–128.

[7] YU J,LIU FH,YIN P,et al.IntegratingmiRNA and mRNA expression profiles in response to heat stress-induced injury in rat small intestine[J].Functional &Integrative Genomics,2011,11(2):203–213.

[8]FILIPOWICZ W,BHATTACHARYYA S N,SONENBERGN.Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs:are the answers in sight[J].Nature Reviews Genetics,2008,9(2):102–114.

[9]AMBROSV.MicroRNA pathways in flies and worms:growth,death,fat,stress,and timing[J].Cell,2003,113(6):673–676.

[10]LEE R C,FEINBAUM R L,AMBROSV.The Celegansheterochronic gene *lin*-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin*-14[J].Cell,1993,75(5):843–854.

[11]HAN J J,LEE Y,YEOM K H,et al.The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing[J].Genes &Development,2004,18(24):3016–3027.

[12]KIM VN.MicroRNA precursors in motion:exportin-5 mediates their nuclear export[J].Trends in Cell Biology,2004,14(4):156–159.

[13]ZENG Y.Principles of micro-RNA production and maturation[J].Oncogene,2006,25(46):6156–6162.

[14]BAEK D,VILLÉN J,SHIN C,et al.The impact of microRNAs on protein output[J].Nature,2008,455(7209):64–71.

[15] RHOADS R P,BAUMGARD L H,SUAGEE J K,et al.Nutritional interventions to alleviate the negative consequences of heat stress[J].Advances in Nutrition,2013,4(3):267–276.

[16]LI X R,CAI M J.Recovery of the yeast cell cycle from heat shock-induced $G_1$ Arrest involves a positive regulation of $G_1$cyclin expression by the S phase cyclin Clb5[J].Journal of Biological Chemistry,1999,274(34):24220–24231.

[17]COLLIER R J,STIENING C M,POLLARD B C,et al.Use of gene expression microarrays for evaluating environmental stress tolerance at the cellular level in cattle[J].Journal of Animal Science,2006,84:1–13.

[18]汤建中,张涛,丁淑琴,等.pSicoR/miR-17-5p 靶向调控 UNC-51 样激酶 1(ULK1)及其对细胞自噬的影响[J].临床检验杂志,2014,3(3):698–704.

[19]BOULIAS K,HORVITZ H R.TheC.elegans microRNA mir-71 acts in neurons to promote germline-mediated longevity through regulation of DAF-16/FOXO[J].Cell Metabolism,2012,15(4):439–450.

[20]WILMINK G J,ROTH C L,IBEY B L,et al.Identification of microRNAs associated with hyperthermia-induced cellular stress response[J].Cell Stress and Chaperones,2010,15(6):1027–1038.
[21]李惠侠,王振云,张震,等.高温条件下 miRNA-24 对奶牛乳腺上皮细胞增殖与凋亡的影响[J].中国农业科学,2010,43(22):4732–4738.
[22]MURAKAMI A E,SAKAMOTO M I,NATALI M R M,et al.Supplementation of glutamine and vitamin E on the morphometry of the intestinal mucosa in broiler chickens[J].Poultry Science,2007,86(3):488–495.
[23]TANG H B,LEE M,SHARPE O,et al.Oxidative stress-responsive microRNA-320 regulates glycolysis in diverse biological systems[J].The FASEB Journal,2012,26(11):4710–4721.
[24] IWASAKI S,KOBAYSHI M,YODA M,et al.Hsc70/Hsp90 chaperone machinery mediates ATP-dependent RISC loading of small RNA duplexes[J].Molecular Cell,2010,39(2):292–299.
[25] FUKUOKA M,YOSHIDA M,EDA A,et al.Gene silencing mediated by endogenous microRNAs under heat stress conditions in mammalian cells[J].PLoS One,2014,9(7):e103130.
[26]刘丽莉,谢红兵,杨永生,等.基因芯片筛选畜禽热应激差异表达基因的研究进展[J].动物营养学报,2012,24(12):2287–2294.
[27]KOLLI V,UPADHYAY R C,SINGH D.Peripheral blood leukocytes transcriptomic signature highlights the altered metabolic pathways by heat stress in zebu cattle[J].Research in Veterinary Science,2014,96(1):102–110.
[28] ZHENG Y,CHEN K L,ZHENG X M,et al.Identification and bioinformatics analysis of microRNAs associated with stress and immune response in serum of heat-stressed and normal Holstein cows[J].Cell Stress and Chaperones,2014,19(6):973–981.
[29] BENINSON L A,BROWN P N,LOUGHRIDGE A B,et al.Acute stressor exposure modifies plasma exosome-associated heat shock protein 72 (Hsp72) and microRNA (miR-142-5p and miR-203)[J].PLoS One,2014,9(9):e108748.
[30]RU P,STEELE R,HSUEH E C,et al.Anti-miR-203 upregulatesSOCS3 expression in breast cancer cells and enhances cisplatinchemosensitivity[J].Genes &Cancer,2011,2(7):720–727.
[31]蔡明成.热应激对肉牛生理生化指标及外周血 microRNA 表达水平的影响[D].硕士学位论文.重庆:西南大学,2014.
[32]WONG P K K,CAMPBELL I K,EGAN P J,et al.The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover[J].Arthritis & Rheumatism,2003,48(5):1177–1189.
[33]THU Y M,RICHMOND A.NF-κB inducing kinase:a key regulator in the immune system and in cancer[J].Cytokine &Growth Factor Reviews,2010,21(4):213–226.
[34]MCKENNA L B,SCHUG J,VOUREKA S A,et al.MicroRNAs control intestinal epithelial differentiation,architecture,and barrier function[J].Gastroenterology,2010,139(5):1654–1664.
[35]金晓露,杨建香,李真,等.乳腺发育及泌乳相关 miRNA 研究进展[J].遗传,2013,35(6):695–702.
[36]BITON M,LEVIN A,SLYPER M,et al.Epithelial microRNAs regulate gut mucosal immunity via epithelium－T cell crosstalk[J].Nature Immunology,2011,12(3):239–246.
[37]ANTONINI D,RUSSO M T,DE ROSAL,et al.Transcriptional repression of miR-34 family contributes to p63-mediated cell cycle progression in epidermal cells[J].Journal of Investigative Dermatology,2010,130(5):1249–1257.
[38]QIN H W,NIYONGERE S A,LEE S J,et al.Expression and functional significance of SOCS-1 and SOCS-3 in astrocytes[J].The Journal of Immunology,2008,181(5):3167–3176.
[39] NAEEM A,ZHONG K,MOISÁ S J,et al.Bioinformatics analysis of microRNA and putative target genes in bovine mammary tissue infected with *Streptococcus uberis*[J].Journal of Dairy Science,2012,95(11):6397–6408.
[40]PLAIZIER J C,KHAFIPOURE,LiS,et al.Subacuteruminal acidosis (SARA),endotoxins and health consequences[J].Animal Feed Science and Technology,2012,172(1/2):9–21.
[41]KHAFIPOUR E,KRAUSE D O,PLAIZIER J C.A grain-based subacute ruminal acidosis challenge causes translocation of lipopolysaccharide and triggers inflammation[J].Journal of Dairy Science,2009,92(3):1060–1070.
[42] BABON J J,VARGHESE L N,NICOLA N A.Inhibition of IL-6 family cytokines by SOCS3[J].Seminars in Immunology,2014,26(1):13–19.

[43]尤巧英,李成江.部分炎症因子与胰岛素抵抗[J].国外医学内分泌学分册,2004,24(3):183–185.
[44]ZHANG W J,SHEN X J,XIE L Y,et al.MicroRNA-181b regulates endotoxin tolerance by targeting IL-6 in macrophage RAW264.7 cells[J].Journal of Inflammation,2015,12:18.
[45]CHASSIN C,KOCUR M,POTT J,et al.MiR-146a mediates protective innate immune tolerance in the neonate intestine[J].Cell Host &Microbe,2010,8(4):358–368.
[46]QIN H W,NIYONGERE S A,LEE S J,et al.Expression and functional significance of SOCS-1 and SOCS-3 in astrocytes[J].The Journal of Immunology,2008,181(5):3167–3176.
[47]王菲,黄毅,李延森,等.Keap1/Nrf2/ARE 通路相关基因在热诱导的氧化应激小鼠肝脏中的表达[J].中国生物化学与分子生物学报,2014,30(3):284–290.
[48]VANBALKOM B W M,DE JONG O G,SMITSM,et al.Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells[J].Blood,2013,121(19):3997–4006.
[49]MAES O C,AN J,SAROJINI H,et al.Murine microRNAs implicated in liver functions and aging process[J].Mechanisms of Ageing and Development,2008,129(9):534–541.
[50] KADZERE C T,MURPHY M R,SILANIKOVE N,et al.Heat stress in lactating dairycows:a review[J].Livestock Production Science,2002,77(1):59–91.
[51]WHEELOCK J B,RHOADS R P,VANBAALE M J,et al.Effects of heat stress on energetic metabolism in lactating Holstein cows[J].Journal of Dairy Science,2010,93(2):644–655.
[52]BAUMGARD L H,ABUAJAMIEH M K,STOAKES S K,et al.Feeding and managing cows to minimize heat stress[C]//Proceedings of the 23rd Tri-State Dairy Nutrition Conference,Fort Wayne,Indiana,USA,14-16 April 2014.Columbo:Ohio State University,2014:61–74.
[53]JORDANS D,KRÜGER M,WILLMES D M,et al.Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism[J].Nature Cell Biology,2011,13(4):434–446.
[54]FATIMA A,WATERS S,O'BOYLE P,et al.Alterations in hepatic miRNA expression during negative energy balance in postpartum dairy cattle[J].BMC Genomics,2014,15:28.
[55]JIANG Y,LANGLEY B,LUBIN F D,et al.Epigenetics in the nervous system[J].The Journal of Neuroscience,2008,28(46):11753–11759.
[56] BERNABUCCI U,BASIRICÒ L,MORERA P,et al.Effect of summer season on milk protein fractions in Holstein cows[J].Journal of Dairy Science,2015,98(3):1815–1827.
[57] COWLEY F C,BARBER D G,HOULIHAN A V,et al.Immediate and residual effects of heat stress and restricted intake on milk protein and casein composition and energy metabolism[J].Journal of Dairy Science,2015,98(4):2356–2368.
[58]程建波,王伟宇,郑楠,等.自然生产条件下热应激周期变化揭示泌乳中期奶牛出现"热应激乳蛋白降低征"[J].中国畜牧兽医,2014,41(10):73–84.
[59]张凡建,徐聪,翁晓刚,等.不同程度热应激对泌乳中期奶牛产奶量和乳成分的影响[J].中国兽医学报,2014,34(10):1686–1688.
[60] SHEN L,SUN C M,LI Y Y,et al.MicroRNA-199a-3p suppresses glioma cell proliferation by regulating the AKT/mTOR signaling pathway[J].Tumor Biology,2015,36(9):6929–6938.
[61] LI H M,WANG C M,LI Q Z,et al.MiR-15a decreases bovine mammary epithelial cell viability and lactation and regulates growth hormone receptor expression [J].Molecules,2012,17(10):12037–12048.
[62]张犁苹,罗军,林先滋,等.miR-200 家族在西农萨能奶山羊乳腺组织中的表达分析[J].畜牧兽医学报,2013,44(6):944–951.
[63]李慧铭.miR-142-3p 对小鼠乳腺发育和泌乳重要功能基因 *Prlr* 的表达调控[D].博士学位论文.哈尔滨:东北农业大学,2013.
[64]冯跃进,顾宪红.热应激对猪肉品质的影响及其机制的研究进展[J].中国畜牧兽医,2013,40(2):96–99.
[65]李虹仪,习欠云,张永亮.miR-130a 在猪皮下脂肪细胞分化中的调节作用[J].中国生物化学与分子生物学报,2014,30(12):1216–1222.
[66]汪海洋,郑月,李惠侠,等.西门塔尔牛肌内和皮下脂肪 miRNA 表达谱及 miR-27b 靶基因分析[J].中国农业科学,2013,46(18):3894–3900.

[67]DE RENSIS F,GARCIA-ISPIERTO I,LÓPEZ-GATIUS F.Seasonalheat stress:clinical implications and hormone treatments for the fertility of dairy cows[J].Theriogenology,2015,84(5):659–666.
[68] JI Z L,LU R J,MOU L S,et al.Expressions of miR-15a and its target gene *HSPA1B* in the spermatozoa of patients with varicocele[J].Reproduction,2014,147(5):693–701.
[69]TANG F C,KANEDA M,CARROLL D O,et al.Maternal microRNAs are essential for mouse zygotic development[J].Genes &Development,2007,21(6):644–648.
[70] ZOVOILIS A,SMORAG L,PANTAZI A,et al.Members of the miR-290 cluster modulate in vitro differentiation of mouse embryonic stem cells[J].Differentiation,2009,78(2/3):69–78.
[71] NEHAMMER C,PODOLSKA A,MACKOWIAK S D,et al.Specific microRNAs regulate heat stress responses in *Caenorhabditiselegans*[J].Scientific Reports,2015,5:8866.

**Anti-Heatstress Mechanism of miRNAs in Livestock and Poultry**

批注 [LDX1]: 请作者斟酌英文摘要标题这样修改是否合适？

GUO Jiang[1,2,3] GAO Shengtao[2,3] QUAN Suyu[2,3] NAN Xuemei[2,3] BU Dengpen[2,3,4*]

(1. *College of Animal Science and Technology*, *Hunan Agricultural University*, *Changsha* 410128, *China*; 2. *State Key Laboratory of Animal Nutrition*, *Institute of Animal Science*, *Chinese Academy of Agricultural Sciences*, *Beijing* 100193, *China*; 3. *CAAS-ICRAF Joint Laboratory on Agroforestry and Sustainable Animal Husbandry* 100193, *China*; 4. *Synergetic Innovation Center of Food Safety and Nutrition*, *Harbin*, 150030, *China*)

**Abstract:** Animal behavior and physiological function were changed under heat stress. miRNAs contained approximately 22 nucleotides in length regulated target gene of heat-stressed animal at the post-transcriptional level. This article mainly reviewed the effects of differential miRNAs expression on growth and apoptosis of heat stress cell, and the regulation of miRNAs on immunity, anti-stress responses, organic damage, performance and fertility, etc, and their mechanisms.

**Key word:** miRNAs; heat stress; livestock and poultry; regulation

1

*Corresponding author, professor, E-mail: budengpan@126.com

(责任编辑 武海龙)